Beiträge

zur

Entwickelungsgeschichte

der

Darmlymphknötchen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Hellmuth Küchenmeister,

approb. Arzt,

aus Rostock.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

Rostock.

Universitäts-Buchdruckerei von Adler's Erben.

1895.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553619_0041

Seinen teuren Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Die wichtigsten Streitfragen über die Entwickelung der Darmlymphknötchen.

Als Darmlymphknötchen bezeichnet man nach dem Vorgange von Flemming (Studien über Regeneration der Gewebe, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 24, 1885) die solitären und aggregierten Follikel — Peyerschen Plaques — der Darmschleimhaut: dieselben Bildungen, welche früher periphere Lymphdrüsen (Brücke, Bd. 2 der Denkschriften der Wiener Akademie), solitäre und Peyer'sche Drüsen (Luschka, Anatomie des Menschen 1863; Kölliker, Gewebelehre, 5. Auflage, 1865), conglobierte Drüsen (Henle, Handbuch der systematischen Anatomie, 1866) solitäre Follikel und Peyer'sche Haufen oder Platten (Krause, Handbuch der menschlichen Anatomie, 3. Auflage, 1876; Gegenbauer, Lehrbuch der Anatomie des Menschen, 1883; Hyrtl, Lehrbuch der Anatomie des Menschen, 20. Auflage, 1889) genannt wurden. Ihr Gewebe nennt Kölliker cytogen, His adenoid; Retterer wählt in seiner Abhandlung „Du tissu angiothélial des amygdales et des plaques de Peyer, mémoires de la société de Biologie, 1892" den Ausdruck „angiotheliales Gewebe" (ἀγγεῖον Gefäss, thelial-epithelial).

Nachdem durch Stöhr (Ueber die peripheren Lymphdrüsen, Vortrag, gehalten in der 11. Sitzung der physikalisch-medizinischen Gesellschaft am 19. Mai 1883) nachgewiesen war, dass nicht nur in den Tonsillen, sondern auch an den solitären und

conglobierten Drüsen des Darmes normaler Weise eine massenhafte Durchwanderung lymphoider Zellen durch das Epithel stattfindet, wandte sich die allgemeine Aufmerksamkeit wieder mehr diesen Gebilden zu. Die in der Folge angestellten Untersuchungen haben sich wesentlich auf 2 Gebieten bewegt: dem physiologischen und dem entwickelungsgeschichtlichen. In ersterer Hinsicht ist zu erwähnen, dass die Anwesenheit der Leucocyten im Epithel des Darmes zur Annahme von Hypothesen über mechanische Aufnahme der Nahrungsmittel (Wiedersheim: Ueber die mechanische Aufnahme der Nahrungsmittel in der Darmschleimhaut, Festschrift der 56. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Freiburg 1883) und über Resorption (Zawarykin: Ueber die Fettresorption im Dünndarm, Pflüger's Archiv, Bd. 31, 1883; Hofmeister: Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, a) Bd. XX, 1886, b) Bd. XXII, 1887) geführt hat. In allen diesen Arbeiten fand die Thatsache, dass so viele Leucocyten in das Darmlumen hineinwandern, Berücksichtigung; es wurde aber auch angenommen, dass sie den Weg ebenso nach rückwärts hin zurücklegen könnten. Ja, schliesslich wurde die Einwanderung in die Darmhöhle in Abrede gestellt durch v. Davidoff. Dieser deutete die Anwesenheit der Leucocyten im Epithel vielmehr dahin, dass diese aus den typischen Zellen des Darmepithels entstanden sind und dann in das Stratum proprium gelangen; die Kerne der im Epithel befindlichen Leucocyten (Sekundärkerne nennt er sie) sollen von denjenigen der Epithelzellen — Primärkernen — herstammen. Davidoff sagt in seiner Arbeit „Untersuchungen über die Beziehungen des Darmepithels zum lymphoiden Gewebe, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 29, 1887": „Die Epithelzellen erstrecken

sich durch fadenförmige Anschwellungen zeigende Fortsätze, sei es direkt durch die Lücken der Basalmembran, sei es durch Vermittelung des Fadenwerkes der letzteren in den Bereich des Stratum proprium der Schleimhaut. Diese Fäden enthalten vielfach Kerne, die in jeder Beziehung mit den erwähnten des Epithels übereinstimmen. Ferner die zunächst — dem Epithel — gelegenen Leucocyten zeigen Kerne, welche nach Grösse, Beschaffenheit, Tinktionsfähigkeit von den Sekundärkernen des Epithels und von den Kernen in den fadenförmigen Fortsätzen der Epithelzellen garnicht unterschieden werden können. Ich spreche es also ohne Rückhalt aus, dass ich genetische Beziehungen zwischen den Leucocyten und dem Epithel annehme, wobei die kernhaltigen Fortsätze der Epithelzellen das Mittelglied abgeben, indem die Leucocyten sich von denselben abschnüren. Das also wäre die Weise, wie die Sekundärkerne der Epithelzellen zur Verwendung kommen, das der Weg, auf dem sie das Epithel verlassen.“ Diese Ansicht v. Davidoff's wurde in ausgezeichneter Weise von Stöhr (über die Lymphknötchen des Darmes, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 33, 1889) widerlegt. Dieser bewies, dass die fraglichen Gebilde (Sekundärkerne Davidoff's) keine endogen sich bildende Kerne, sondern vielmehr ins Epithel eingewanderte Leucocyten seien. Er zeigte nämlich, dass diese Sekundärkerne auch einen Protoplasmamantel besitzen, indem er mit Hülfe der von Ranvier angegebenen Goldchlorid-Ameisensäure denselben schwärzte (was sonst nur bei Leucocyten vorkommt) und so von dem blassen Protoplasma der Epithelzellen unterscheidbar machte. Hiermit ist klar bewiesen, dass die Leucocyten in den Lymphknötchen des Darmes nicht aus dem Epithel abstammen, wenigstens nicht in der Weise wie v. Davidoff es annimmt.

So war die Frage von dem physiologischen auf das entwickelungsgeschichtliche Gebiet hinübergespielt; und nachdem der v. Davidoff'sche Versuch, die Herkunft der Leucocyten und damit der wesentlichsten Bestandtheile der Darmlymphknötchen festzustellen, zurückgewiesen war, trat die Frage in den Vordergrund: „Woher stammen, wie entstehen denn eigentlich die Lymphknötchen des Darmes?"

Zahlreiche Forscher haben sich in den letzten Jahren mit dieser Frage beschäftigt. Zwei Ansichten stehen sich schroff gegenüber; die eine ist, dass die Lymphknötchen des Darmes aus dem Mesenchym, die andere, dass sie aus dem Epithel entstehen. Erstere Ansicht findet ihren Hauptvertreter in Stöhr (I. Ueber die Lymphknötchen des Darmes, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 33, 1889, II. Ueber Mandeln und deren Entwickelung, Korrespondenzblatt für Schweizer Aerzte, Jahrgang 20, 1890. III. Die Entwickelung des adenoiden Gewebes, der Zungenbälge und der Mandeln des Menschen, Festschrift, Naegeli und Kölliker gewidmet von der Universität etc. in Zürich, 1891), dem sich dann Gulland (The Development of Adenoid Tissur, with special reference to the Tonsil and Thymus. Laboratory Reports of the Royal College of Phisicians. Edinbourgh 1891), Rüdinger (über die Umbildung der Lieberkühn'schen Drüsen durch die Solitärfollikel im Wurmfortsatze des Menschen. Sitzungsberichte der mathem.-physik. Klasse der K. B. Akademie der Wissenschaften zu München, Band 21, 1891.) Czermack (Einige Ergebnisse über die Entwickelung, Zusammensetzung und Function der Lymphknötchen der Darmwand, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 42, 1893) und Tomarkin (Lieberkühn'sche Krypten und ihre Beziehungen zu den Follikeln beim Meerschweinchen, Anatomischer Anzeiger, 1893) anschliessen, letztere in Retterer

(Origine et developpement des Plaques de Peyer chez le lapin et le cobaye. Comptes rendus hebdomadaires de la société de Biologie, 1892. II. Du tissu angiothélial des amygdales et des plaques de Peyer Mémoires de la société de Biologie, 1892).

Gehen wir zunächst auf die Arbeiten der ersteren Autoren etwas näher ein.

Stöhr war anfangs der Meinung, dass die in den Lymphdrüsen befindlichen Leucocyten nicht in loco entständen, sondern fortwährend aus den Blutgefässen austreten. Jedoch fügt er gleich hinzu, dass es eine Hypothese sei; die Gründe, die ihn zu der Ansicht bestimmten, seien keine positiven. Sie bestanden darin, dass bisher der Nachweis einer Zellenneubildung noch nicht erbracht sei, ferner darin, dass in der Nähe der Blutgefässe stets zahlreiche Leucocyten anzutreffen seien (wie zuerst Schmidt nachwies), und endlich in der Angabe, dass im adenoiden Gewebe die im Blutgefässe injicierte Flüssigkeit besonders leicht diffündiere (Toldt), was als Ausdruck einer hier vorhandenen besonderen Permeabilität der Gefässe würde gedeutet werden können. Nachdem durch Flemming und seine Schüler der bis dahin fehlende Nachweis erbracht war, dass in den Lymphknötchen des Darmes eine stete Neubildung der Leucocyten auf dem Wege indirekter Theilung statthabe, liess Stöhr auch jene oben erwähnte Ansicht fallen.

Fassen wir kurz nun Stöhr's Meinung über die Entwickelung der Darmlymphknötchen zusammen:

Der wichtigste Bestandtheil der Lymphknötchen des Darmes sind die Leucocyten. Diese stammen aus den Blutgefässen durch Diapedesis, sie häufen sich an in den Trabekeln des Bindegewebes des Chorions und, indem sie sich durch Karyokinese vervielfältigen, bilden sie die Lymphknötchen. Also sind die Knötchen mesodermischen Ursprungs.

Der Ansicht Stöhr's schliesst sich Gulland an. Er untersuchte die Entwickelung des adenoiden Gewebes in den Mandeln und der Thymus. (The Development of Adenoid Tissue with special reference to the Tonsil and Thymus. Laboratory Reports of the Royal College of Phisicians. Edinbourgh 1891.) Er beschreibt daselbst die Epithelknospen, auf welche Retterer, wie unten näher beschrieben werden wird, den Hauptwerth legt. Doch theilt er diesen nur eine physiologische Rolle zu. Durch ihre Anwesenheit wird das junge Bildungsgewebe gereizt und somit die Vermehrung und Infiltration „mechanisch" hervorgerufen.

Da Retterer auf die spätere Umwandlung dieser Epithelknospen seine Ansicht stützt, so möchte ich Gulland's Meinung über den Verbleib derselben erwähnen. Er sagt, dass die durch die einwandernden Leucocyten und Bindegewebszellen aufgelockerten Epithelzellen allmählich verschwinden oder die Knospen sich als Ganzes zu „Perlen" umwandeln. Ebenso fand auch Rüdinger, dass im Wurmfortsatz des Menschen die Krypten in der Nähe der Lymphknötchen durch Leucocyten aufgelockert werden; das Epithel verliert seine Tinktionsfähigkeit und wird durch adenoides Gewebe ersetzt. (Rüdinger „Ueber die Umbildung der Lieberkühn'schen Drüsen durch die Solitärfollikel im Wurmfortsatze des Menschen, Sitzungsberichte der mathem.-physik. Klasse der K. B. Akademie der Wissenschaften zu München, Bd. 21, 1891").

Czermack kommt in seiner Arbeit „Einige Ergebnisse über die Entwickelung, Zusammensetzung und Funktion der Lymphknötchen der Darmwand, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 42, 1893", zu dem Schluss, dass die Darmlymphknötchen sich aus einer Verdichtung des Mesenchyms entwickeln, das Epithel sich dabei völlig passiv verhalte. Die

Anwesenheit der Epithelschläuche für die Entwickelung des Adenoidgewebes ist seiner Ansicht nach garnicht nothwendig, weder im Sinne Retterer's — um die Hauptmasse des Lymphknötchens zu bilden — noch im Sinne Gulland's — um durch Reizung die Vermehrung und Infiltration mechanisch hervorzurufen —. Ueber den definitiven Verbleib der Epithelschläuche bemerkt er, dass dieselben zu Grunde gingen und zwar dadurch, dass sie sich zu Schleimtropfen umwandeln — dies ist mehr der Fall in den oberen Abschnitten der Krypten —, oder in kleine glänzende Körperchen, welche eine Chromatinhülle noch besitzen — dies ist der Fall in den blinden Enden der Epithelschläuche.

In Betreff der Entwickelung der Darmlymphknötchen schliesst sich endlich Tomarkin der Ansicht Stöhr's an.

Während jedoch Stöhr die Behauptung aufstellt, dass es keine Lymphknötchen giebt, die nur in der Submucosa des Darms gelegen sind, leugnet Tomarkin in seiner Schrift „Lieberkühn'sche Krypten und ihre Beziehung zu den Follikeln beim Meerschweinchen, Anatomischer Anzeiger 1893" einen Contakt der Follikeln mit dem Darmepithel. Im Bereiche der Submucosa gelegen, seien die Lymphknötchen nach oben — dem Darmlumen zu — von der Muscularis mucosae scharf begrenzt; eine Ueberschreitung der Muskulargrenze in Form einer Zapfenbildung oder sonstiger compakter Massen finde nirgends statt. Nur durch submuköse Kryptenabschnitte und Epitheleinsenkungen würde für den hier ausfallenden direkten Contakt zwischen Follikel und Darmoberflächenepithel Ersatz geschaffen. Diese submukösen Kryptenabschnitte, deren häufiges Vorkommen und tiefe Ausbreitung im Dickdarm von Meerschweinchen er näher beschreibt, hätten auch den Anlass zu der Ansicht Retterer's gegeben. Sie gewährten nämlich vielfach

bei Schnitten den Anblick isolierter Epithelmassen, auf welche Retterer mit den Hauptwerth legt; doch wäre bei Serienschnitten der Zusammenhang mit oberen Kryptenparthien genau nachzuweisen.

Also bei allen oben erwähnten Autoren finden wir gemeinsam den mesodermen Ursprung der Darmlymphknötchen.

Hiergegen hat nun Retterer in mehreren Arbeiten (Origine et developpement des plaques de Peyer chez le lapin et le cobaye. Comptes rendus hebdomadaires de la société de Biologie 1892. — Du tissu angiothélial des amygdales et des plaques de Peyer Memoires de la société de Biologie 1892) zu beweisen gesucht, dass die Lymphknötchen des Darmes nicht aus dem Mesoderm, sondern aus dem Epithel hervorgehen. Er beschreibt den Vorgang der Entwickelung ungefähr folgendermassen: Von der Oberfläche des Darmkanals gehen zahlreiche Epithelsprossen durch das Mesodermgewebe, die Sprossen schnüren sich ab und bleiben da als isolierte Epithelzapfen liegen. Die Zellen dieser Epithelsprossen und -Zapfen sind der Sitz zahlreicher Theilungen (Karyokinese) und bilden runde Zellen mit schwachem Körper (cellules basilaires). Vor der Theilung ist schon die Grenze zwischen dem Bindegewebe und diesen Epithelzellen geschwunden: das Bindegewebe dringt nun zwischen die Epithelzellen hinein. Somit wird nun ein Gewebe gebildet, das aus Bindegewebe besteht, in dessen Maschen runde Zellen epithelialer Abstammung liegen. Die Bildung dieses Gewebes schreitet von der Peripherie zum Centrum vorwärts; das Bindegewebe erstreckt sich immer mehr gegen das Centrum zwischen die Epithelzellen, die sich theilen und immer mehr die oben erwähnten runden Zellen erzeugen. Blut- und Lymphgefässe begleiten das bindegewebige Netz.

Das Gewebe der Darmlymphknötchen besteht also nach Retterer aus runden Zellen epithelialer Ab-

stammung, eingeschlossen von Bindegewebe, welches von Blut- und Lymphgefässen durchlaufen wird.

Als besonders geeignet für die Beobachtung der Entwickelung der Darmlymphknötchen empfiehlt Retterer das Meerschweinchen. Ein weibliches und zwei junge genügen; ein Junges wird getötet unmittelbar nach der Geburt, das andere am 10.—15. Tag, dann auch die Mutter.

Während man beim neugeborenen Meerschweinchen als ersten Anfang der Darmlymphknötchen zahlreiche lange, durch die Muscularis mucosae bis tief in die Submucosa — ja bis zum Contakt mit der Muskelhaut — gehende Epithelsprossen findet, sind diese beim 10—15tägigen schon viel seltener. Auf der Seite der Muskelhaut ist der grösste Theil derselben schon mit dem Bindegewebe vermengt und hat das angiotheliale Gewebe gebildet, in grösserer Zahl sind die Sprossen noch in den oberen Abschnitten zu finden. Bei der Mutter sind die Lymphknötchen von dicken Schichten angiothelialen Gewebes gebildet, die submukösen Epithelsprossen sind selten und meist im Zustande von Krypten und Divertikeln vorhanden. Soweit die Ansicht Retterer's.

Ich glaube in Vorstehendem hinreichend klar die beiden verschiedenen Ansichten erörtert zu haben. Aus dieser Erörterung geht hervor, dass die Frage nach dem Entstehen der Darmlymphknötchen genauer so gestellt werden kann: Lassen sich Beweise dafür, dass die Leucocyten dieser Gebilde dem Darmepithel entstammen, beibringen — oder solche für das Gegentheil? — Und falls letzteres der Fall sein sollte, — lässt sich die Quelle der Leucocyten bestimmen?

Diese Fragen sind es, zu deren Beantwortung ich durch die in den folgenden Blättern beschriebenen Untersuchungen einen Beitrag zu liefern versuche.

Eigene Untersuchungen.

A. Methoden.

Da oben genannte Autoren sich vorzüglich der Kaninchen und Meerschweinchen zu ihren Untersuchungen bedienten, so habe auch ich meine Untersuchungen auf diese Thiere beschränkt. Um nun möglichst verschiedene Stadien der Entwickelung der Darmlymphknoten zu bekommen habe ich eine ziemlich vollständige Reihe der verschiedenen Altersstufen untersucht. Von Kaninchen: neugeborenes, 2tägiges, 7tägiges, erwachsenes; von Meerschweinchen: neugeborene, 7tägige, 14tägiges, 3wöchiges und erwachsenes.

Die Präparate wurden nach verschiedenen Methoden hergestellt.

I. Methode. Fixierung eines frischen Blinddarmstückes eines erwachsenen Meerschweinchens in Müller'scher Flüssigkeit, Auswaschen in Wasser, Nachhärten in allmählich verstärktem Alkohol und Einbetten in Paraffin (d. h. erst in Chloroform, Chloroformparaffin und dann in Paraffin), Anfertigung von Serienschnitten ($^1/_{100}$ mm) mit dem Mikrotom; Aufkleben mit Wasser, Einlegen in Chloroform, um das Paraffin zu lösen, Alkohol, Wasser, Biondi'sche Lösung, Alkokol, Nelkenöl und Kanadabalsam.

II. Dieselbe Methode wie I.

Nur wurde statt Biondi'scher Lösung Bergonzini'sche Dreifarblösung verwandt.

Noch bessere Resultate als diese beiden Methoden lieferten folgende.

III. Nach Fixierung in Müller'scher Flüssigkeit und Härtung in Alkohol wurde ein Blinddarmstück vom erwachsenen Meerschweinchen in Pikrolithiumcarmin gelegt, dann in mit Salzsäure angesäuerten Alkohol (Alkohol 80 % — 200,0, Acidum mur. pur 1,0), dann in Alkohol absolut., Chloroform, Chloroform-Paraffin, Paraffin. Alsdann mit dem Mikrotom geschnitten ($^1/_{100}$ mm). Schnitte auf Objektträger mit Nelkenöl und Collodium (3 : 1) aufgeklebt und etwas erwärmt, damit sie sich besser ausbreiten, dann in Chloroform und endlich in Kanadabalsam conserviert.

IV. Die Blinddarmstückchen vom neugeborenen und zweitägigen Kaninchen wurden folgendermassen behandelt: 24 Stunden in concentrierte Sublimatlösung, dann in mit Jod leicht gelb gefärbten Alkohol, Alkohol absolut., Chloroform, Chloroform-Paraffin, Paraffin. Die weitere Behandlung entspricht der Methode I. Nur wurden die Schnitte mit Weigert'schen Pikrocarmin statt mit Biondi'scher Lösung gefärbt.

V. Mit Ausnahme der soeben genannten Darmstückchen wurden sämmtliche andern, und das waren weitaus die zahlreichsten, nach folgender Methode behandelt: Fixierung in Müller'scher Flüssigkeit, Auswaschen in Wasser, Nachhärten in allmählich verstärktem Alkohol, Einlegen in Wasser, Alauncarmin, Wasser, Alkohol absolut., Chloroform, Chloroform-Paraffin, Einbetten in Paraffin. Anfertigung von Serienschnitten ($^1/_{100}$ mm) mit dem Mikrotom, Aufkleben derselben auf Objektträger mit Nelkenöl und Collodium (3 : 1), Auflösen des Paraffins in Chloroform, Conservierung in Kanadabalsam.

B. Resultate.

Das erste Auftreten von Lymphknötchen im Darm scheint erheblichen Schwankungen zu unter-

liegen. Findet man doch öfter bei jüngeren Thieren besser ausgebildete Knötchen als bei bedeutend älteren. Hierin liegt auch die Schwierigkeit, sich fortlaufende Entwickelungsphasen zu verschaffen.

Betrachten wir zunächst die Entwickelung der Lymphknötchen beim Kaninchen-Blinddarm.

Als den ersten Anfang eines Lymphknötchens kann ich mit Recht jenes Stadium bezeichnen, welches ich beim neugeborenen Kaninchen fand. Daselbst sah ich zwischen den bedeutend längeren Zotten Schleimhauterhebungen von geringer Ausdehnung, deren Inneres mit rundlichen Zellen (Leucocyten) angefüllt war. Ueber die Herkunft dieser Zellenhaufen kann meiner Meinung nach kein Zweifel bestehen. Denn erstens weisen schon die in ihnen befindlichen häufigen Mitosen darauf hin, dass diese Zellenhaufen durch Theilung der aus den in der Tunica propria gelegenen Zellen hervorgegangen sind, und dann ist vor allem auch die Grenze zwischen dem Epithel und diesen Haufen so scharf, wie sie nur sein kann. Also kann hier von genetischen Beziehungen dieser Zellenhaufen zum Epithel keine Rede sein.

Ich möchte hier gleich noch eines über die Entstehung dieser Schleimhauterhebungen anführen. Stöhr spricht in seiner Arbeit „Ueber die Lymphknötchen des Darmes, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 33, 1889, Seite 260", die Vermuthung aus, dass die ersten Vorgänge bei der Entwickelung der Darmknötchen sich in der Weise abspielen, dass bei ursprünglich gleicher Länge der Zotten diejenigen, welche zu Knötchenkuppen werden sollen, sich mit Leucocyten füllen, während die anderen Zotten ihr Längenwachsthum fortsetzen. Dies Zurückbleiben der Zotten würde zurückzuführen sein auf den Verlust an Nahrungsmaterial, welche aus den gesteigerten Ansprüchen, die von Seiten der sich

mehrenden Leucocyten an die Blutgefässe gestellt werden, resultiert.

Meiner Ansicht nach sind diese Schleimhauterhebungen (Knötchenkuppen) nicht aufzufassen als im Wachsthum zurückgebliebene Zotten, sondern vielmehr als durch Verdichtung der Tunica propria (durch die Ansammlung der Leucocyten) hervorgerufene Ausstülpungen des ursprünglich das Thal zwischen den Zotten auskleidenden Epithels. Dafür spricht auch der Umstand, dass man bei weiter vorgeschrittenen Stadien deutlich das Zunehmen dieser Schleimhauterhebungen beobachten kann.

Diese Ansicht vertritt auch Czermack in seiner Arbeit „Einige Ergebnisse über die Entwickelung, Zusammensetzung und Funktion der Lymphknötchen der Darmwand, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 42, 1893." Er sagt daselbst Seite 588: „Bei der Follikelentwickelung ist das Mesenchym thätig, seine Knospe wächst, drängt das Epithel vor sich her und dehnt es gleich einem Handschuhfinger aus."

Bei einem zwei Tage alten Kaninchen fand ich im grossen und ganzen dieselben Verhältnisse vor wie beim neugeborenen. Nur die Schleimhauterhebungen (Knötchenkuppen) waren grösser und die Leucocytenhaufen schon deutlicher isoliert. Beim 7 Tage alten Kaninchen waren die Knötchen scharf abgegrenzt (und von Bindegewebsbündeln umgeben). Also auch bei diesen beiden Entwickelungsphasen war die Grenze zwischen Epithel und Tunica propria scharf erhalten, und in den Knötchen fanden sich zahlreiche Mitosen, wodurch wieder bewiesen ist, dass das Epithel mit der Bildung der Lymphknötchen durchaus nichts zu thun hat.

Wenden wir uns nun zur Betrachtung von Präparaten aus dem Dickdarm eines vierwöchigen Kaninchens, so bietet sich uns ein wesentlich anderes Bild dar. Hier sieht man Lymphknötchen von riesiger Grösse dicht bei einander liegen. Während

nun bei allen vorigen Stadien die Grenze zwischen Epithel und Tunica propria völlig scharf ausgeprägt war, finden sich hier bedeutende Abweichungen vor. Betrachtet man nämlich die Epitheldecken der Kuppen der Lymphknötchen, so bemerkt man, dass die Basalmembran hierselbst auf weite Strecken verloren gegangen ist und die Elemente des Epithels und der Tunica propria in unmittelbarem Zusammenhang zu stehen scheinen. Diese Veränderungen sind, wie schon Stöhr in der erwähnten Arbeit Seite 265 vorzüglich geschildert hat, nur die Folgen der starken Durchwanderung der Leucocyten durchs Epithel. v. Davidoff behauptet nun allerdings (Untersuchungen über die Beziehungen des Darmepithels zum lymphoiden Geweben, Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 29, 1887), dass die Leucocyten aus dem Epithel entstehen, und ist geneigt, den Schluss zu ziehen, dass der ausgeprägte Lymphknoten der Darmschleimhaut als eine Lokalität aufzufassen ist, in welcher die Bildung lymphoider Zellen aus dem Darmepithel mit besonderer Energie vor sich geht. Demgegenüber muss ich constatieren, dass — wie oben auseinandergesetzt — die Abgrenzung der Lymphknötchen gegen das Epithel beim Kaninchen in den frühen Stadien eine durchaus scharfe ist, und die Fusion beider erst als sekundärer Vorgang eintritt. Und wenn derselbe Forscher sagt: Niemals hätte er einen Sekundärkern (Leucocyt) im cuticularen Saume, nie auch zwischen den Epithelzellen in der Nähe ihrer freien Enden liegen sehen, so möchte ich doch die Thatsache erwähnen, dass ich in meinen Präparaten an zahllosen Stellen die Leucocyten in allen verschiedenen Lagen zwischen den Epithelzellen und im Kutikularsaume gefunden habe.

Fasse ich hier zum Schluss die Resultate der Untersuchungen beim Kaninchenblinddarm zusammen, so scheint mir die Thatsache völlig erwiesen, dass die Lymphknötchen des Darmes nicht aus dem

Epithel, sondern durch Vermehrung der in der Tunica propria gelegenen Zellen (Leucocyten) entstehen.

Gehen wir jetzt zur Betrachtung von Blinddarmschnitten des Meerschweinchens über, so finden wir nun, dass hier die Verhältnisse bei der Entwickelung der Lymphknötchen bedeutend anders liegen.

Das erste Auftreten von Darmlymphknötchen ist auch beim Meerschweinchen ebenso wie beim Kaninchen sehr variabel. Als sehr günstig für die Beurtheilung der Entwickelung der Knötchen fand ich den Blinddarm eines 7 Tage alten Meerschweinchens. Bei diesem sah ich theils völlig ausgebildete Knötchen, theils aber auch die ersten Anfänge derselben. Letztere bieten nun im Gegensatz zum Kaninchen folgendes Bild dar:

In der Submucosa befinden sich theils ausgebildete, theils unfertige Lymphknötchen. Die letzteren sind Massen von Leucocyten, die weder die Dichtigkeit der ausgebildeten Lymphknötchen haben, noch deren deutliche Abgrenzung gegen die Umgebung, vielmehr allmählich durch Seltenerwerden der Rundzellen in letztere übergehen. Ausserordentlich auffallend verhalten sich an den betreffenden Stellen die Krypten. Sie sind hier — wie das auch namentlich Tomarkin beschreibt — ganz ausserordentlich viel länger als sonst, gehen durch die Muscularis mucosae hindurch in die Lymphknötchen, und zwar sowohl die fertigen wie die unfertigen, hinein, verzweigen sich in ihnen reichlich, und man findet in Folge dessen sowohl Längs- wie Querschnitte von ihnen — letztere häufig völlig isoliert in lymphoidem Gewebe. Ihr Epithel ist an manchen Stellen völlig intact, an anderen ist seine Grenze undeutlich, und Leucocyten durchsetzen das Epithel; auch kommen Stellen vor, an denen man zweifelhaft sein kann, ob hier ein Querschnitt eines Astes einer Krypte vorliegt oder nur eigen-

thümlich ringförmig angeordnete Leucocyten. Eine sehr innige Vermischung zwischen den Bestandtheilen der Krypten und den des Lymphknötchens ist also mit Sicherheit zu konstatieren. Diese Bilder sind es ganz besonders, welche Retterer bestimmen, die Entstehung der Leucocyten aus dem Epithel anzunehmen, indem er die Bilder dahin deutet, dass die Epithelzellen wuchern, ihre Form ändern, die der Leucocyten annehmen und durch zwischen sie hineinwucherndes Bindegewebe von einander getrennt werden. Diese Anschauung hat angesichts der beschriebenen Bilder viel Bestechendes. Um sich aber für oder wider sie zu entscheiden, wird eine scrupulöse Untersuchung darüber nöthig sein, ob das Erste bei der Bildung der Lymphknötchen wirklich die Epithelwucherung ist oder die Leucocytensammlung. Nur wenn man letztere nie allein vorfindet, aber Epithelwucherungen ohne Lymphknötchenbildung begegnet, wird man berechtigt sein, die Retterer'sche Hypothese anzunehmen; trifft man dagegen auf Leucocytenansammlungen, zu denen das Epithel nachweislich ohne Beziehung ist, so muss sie verneint werden.

Meine Schnittreihen zeigen nun sicher, dass nicht im Epithel, sondern im Mesenchym die ersten Veränderungen auftreten. Verfolgte ich genau die ersten Phasen der Entwickelung der Knötchen, so fand ich an manchen Stellen Ansammlung von zahlreichen runden Zellen (Leucocyten), ohne dass das Epithel irgend welche Veränderung oder Wucherung zeigte, aber nie Epithelwucherungen ohne Leucocytenvermehrung. Erst bei weiter entwickelten Stadien fand ich die Krypten gewachsen und gewuchert. Meiner Ansicht nach ist der Vorgang folgender: Die Wucherung des Bindegewebes und die Ansammlung und Vermehrung der Leucocyten sind der Ausdruck einer starken Ernährung, wie auch das Vorhandensein zahlreicher Gefässe anzeigt. Vielleicht als weitere Folge dieser verstärkten

Nahrungszufuhr tritt die Wucherung des Epithels auf: Also Epithelschläuche, umgeben von zahlreichen runden Zellen (Leucocyten).

Als ganz besonders wichtig möchte ich hier noch einen Befund erwähnen, den ich im Dünndarm eines neugeborenen Meerschweinchens gefunden habe.

Daselbst sah ich neben drei anderen Lymyhknötchen, die mit dem Epithel in Berührung standen, auch ein Knötchen, das völlig isoliert vom Epithel in der Submucosa gelegen war. Dieser Follikel war allerdings nur von geringer Grösse, aber durchaus typisch. Nun könnte man vielleicht den Einwurf machen, dass dies nur der Ausläufer eines grösseren Knötchens sei (Tanyentialschnitt). Allerdings wurde ein Schnitt, der vielleicht die peripheren Theile eines grösseren Knötchens trifft, den Eindruck eines isolierten Knötchens machen können. Verfolgt man jedoch die nächsten Schnitte, so wird man alsbald von seinem Irrthum zurückkommen. Betrachtet man nun den vorhergehenden und den nächstfolgenden Schnitt (ich bemerke dabei ausdrücklich, dass es Serienschnitte sind) von diesem Präparat, so sieht man weder auf dem einen, noch auf dem andern noch etwas von dem Knötchen. Auf dem vorhergehenden Schnitt sind noch deutlich die drei anderen Knötchen vorhanden, auf dem nachfolgenden ist der grösste Knoten gut erhalten, während von einem nur Spuren vorhanden sind und die andern beiden gänzlich verschwunden sind. Also das Lymphknötchen entwickelt sich hier völlig unabhängig vom Epithel mitten in der Submucosa.

Verfolgt man nun die fernere Entwickelung der Knötchen in weiter vorgeschrittenen Stadien, so sieht man die eigentlichen Elemente der Knötchen, die runden Zellen (Leucocyten), stark vermehrt, während die Epithelschläuche in bedeutend verringerter Anzahl vorgefunden werden. Dies hat auch Retterer beobachtet. Er führt dies Verhalten aber darauf zurück,

dass die Zellen der Epithelschläuche sich in die runden Zellen der Lymphknötchen (angiotheliales Gewebe) umwandeln. Seiner Ansicht nach dringt das Bindegewebe zwischen die Epithelzellen, die sich theilen und in runde Zellen von schwachem Körper (cellules basilaires), d. h. die eigentlichen Elemente der Knötchen verwandeln. Retterer betrachtet also diesen Schwund des Epithels als eine fernere Stütze seiner Hypothese. Zwar habe ich nun an zahlreichen Stellen die runden Zellen (Leucocyten) zwischen die Zellen der Epithelschläuche eindringen sehen. Aber meiner Ansicht nach ist dies garnicht zu verwundern, denn wie man normaler Weise die Leucocyten zwischen den Epithelzellen der Darmschleimhaut der Lieberkühn'schen Krypten findet, so kommt dies nun ebenfalls bei den Epithelschläuchen vor, die ja auch nur gewucherte Krypten vorstellen. Dies Verhalten irgendwie anders zu deuten, liegt meiner Meinung nach kein Grund vor. Ebensowenig kann das Vorkommen von Theilungen in den Zellen der Epithelschläuche überraschen, denn wie normal in den Lieberkühn'schen Krypten Zelltheilungen vorkommen, so muss bei den wuchernden und wachsenden Krypten dies erst recht der Fall sein. Was endlich die Umwandlung der Epithelzellen in die runden Zellen (cellules basilaires) anbetrifft, so habe ich dies niemals beobachten können.

Aber wo bleiben die Epithelschläuche? wird Mancher fragen. Mir scheint das sicher festzustehen, dass die durch die eingewanderten Leucocyten aufgelockerten Epithelzellen allmählich verschwinden. Wiederholt traf ich in meinen Präparaten Zellen der Epithelschläuche, die im Untergang begriffen schienen (Gulland's „Perlen", Stöhr's „Hornkugeln").

An dieser Stelle möchte ich noch einen Punkt erwähnen. Retterer sagt in der oben erwähnten Schrift „Du tissu angiothélial des amygdales et des plaques de Peyer", nachdem er auseinandergesetzt

hat, dass die Epithelzellen der Schläuche durch massenhafte Vermehrung grosse Zellenhaufen, die Vorstadien der Follikel, gebildet haben, und dass in diese Haufen von Aussen her das Bindegewebe eindringt: „Während der periphere Theil dieser Bildung durch ein Gewebe gebildet wird, das aus Bindegewebe besteht, in dessen Maschen Epithelzellen liegen, ist das Centrum rein epithelial in diesem Stadium. Beim Fortschritt der Entwickelung erstreckt sich das Bindegewebe immer mehr gegen das Centrum zwischen den Epithelzellen, die sich theilen und in cellules basilaires verwandeln.“ Er nimmt also ein Fortschreiten der Entwickelung des Knötchens von der Peripherie nach dem Centrum zu an. Dagegen möchte ich nun anführen, dass ich bald das Centrum, bald peripherische Theile weiter ausgebildet gefunden habe. Demnach wäre ein bestimmtes Vorschreiten bei der Bildung der Lymphknötchen durchaus nicht als nothwendig anzunehmen.

Fasse ich nun das Resultat meiner Untersuchungen zusammen, so ist es folgendes:

> Die Darmlymphknötchen entwickeln sich nicht aus dem Epithel, sondern aus den runden Zellen (Leucocyten) des Mesenchyms, sei es nun der Tunica propria, sei es der Submucosa.

Zum Schluss möchte ich noch auf eine Thatsache zurückkommen, die vielleicht in physiologischer Beziehung von besonderem Interesse ist. Wie wir bereits gesehen haben, ist bei der Entwickelung der Darmlymphknötchen beim Meerschweinchen das Verhalten der Krypten im Gegensatz zum Kaninchen besonders auffallend. Dieselben dringen daselbst durch die Muscularis mucosae bis tief in die Submucosa ein und verzweigen sich hier reichlich. Ihre Formation ist eine ausserordentlich wechselnde und gegenüber den supramuskulär bleibenden Krypten stark verändert. Einfache, röhrenförmige, submuköse

Kryptenabschnitte wechseln mit stark ausgebauchten und verbreiteten ab.

Welchen Zweck verfolgen, oder vielmehr welche Bedeutung ist diesen Kryptenwucherungen beizulegen? Vielleicht liesse sich die Frage folgendermassen beantworten:

Da, wie oben geschildert, beim Meerschweinchen die Lymphknötchen nicht in der Tunica propria, sondern in der Submucosa entstehen, also ungleich entfernter von der Darmoberfläche, so stellen diese submukösen Kryptenabschnitte den hier sonst fehlenden Zusammenhang der Lymphknötchen mit dem Oberflächenepithel her, dienen also dazu, die Auswanderung der Leucocyten aus den Lymphknötchen ins Darmlumen hinein zu begünstigen oder überhaupt zu ermöglichen. Hierfür spricht auch, dass man bei ausgebildeten Lymphknötchen stark erweiterte submuköse Kryptenabschnitte antrifft, deren Epithel von zahllosen Leucocyten durchwandert wird, und in deren Innern man Massen ausgewanderter Leucocyten vorfindet.

Vielleicht trägt diese Deutung der Kryptenwucherung dazu bei, den Weg suchen zu helfen, auf dem die Frage nach der Bedeutung der Auswanderung der Leucocyten durchs Epithel ihrer Lösung harrt.

Vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. von Brunn im anatomischen Institut zu Rostock von mir ausgeführt.

An dieser Stelle sei es mir vergönnt, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. von Brunn für seine rege Theilnahme an den Fortschritten meiner Arbeit und für die freundliche Hülfe, die er mir dabei zu Theil werden liess, meinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen.